

卡瑞利珠单抗联合化疗与单纯化疗治疗III、IV期NSCLC疗效的Meta分析

王琳琳^{1,2}, 杜昌奇^{1,2}, 李红玲^{1,2*}

¹甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州

²甘肃省人民医院肿瘤内科, 甘肃 兰州

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月29日

摘要

目的: 运用Meta分析方法系统评价卡瑞利珠单抗联合化疗治疗III、IV期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及安全性。方法: 检索CNKI、万方、中国生物医学文献服务系统、Pubmed, 提取数据并进行核对, 利用RevMan5.4软件Cochrane偏倚风险工具, 对随机对照试验进行风险评估, 并应用该软件进行Meta分析。结果: 共纳入7个随机对照试验, 包括463例患者。Meta分析结果显示: 卡瑞利珠单抗联合化疗在客观缓解率[OR = 3.04, 95%CI (1.90, 4.85), $P < 0.00001$]、无进展生存期[MD = 2.12, 95%CI (1.64, 2.60), $P < 0.00001$]方面均高于单纯化疗组。结论: 在III、IV期NSCLC的治疗中, 卡瑞利珠单抗联合化疗的疗效优于单纯化疗组。

关键词

卡瑞利珠单抗, 非小细胞肺癌, 化疗, 随机对照试验

Meta-Analysis of the Efficacy of Combined Camrelizumab and Chemotherapy versus Monotherapy with Chemotherapy in the Treatment of Stage III and IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Linlin Wang^{1,2}, Changqi Du^{1,2}, Hongling Li^{1,2*}

¹First Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

²Department of Medical Oncology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou Gansu

Received: Mar. 27th, 2024; accepted: Apr. 21st, 2024; published: Apr. 29th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 王琳琳, 杜昌奇, 李红玲. 卡瑞利珠单抗联合化疗与单纯化疗治疗 III、IV 期 NSCLC 疗效的 Meta 分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 2492-2499. DOI: 10.12677/acm.2024.1441319

Abstract

Objective: To systematically evaluate the efficacy and safety of camrelizumab combined with chemotherapy for the treatment of Stage III and IV non-small cell lung cancer (NSCLC) using a meta-analysis approach. **Methods:** Databases including CNKI, Wanfang, China Biological Medicine Database, and PubMed were searched. Data were extracted and cross-checked. The risk of bias in randomized controlled trials was assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool in RevMan5.4 software. Subsequently, a meta-analysis was performed using the same software. **Results:** Seven randomized controlled trials involving a total of 463 patients were included. The results of the meta-analysis showed that compared to chemotherapy alone, the combination of camrelizumab and chemotherapy significantly improved the objective response rate [OR = 3.04, 95%CI (1.90, 4.85), $P < 0.00001$] and progression-free survival [MD = 2.12, 95%CI (1.64, 2.60), $P < 0.00001$]. **Conclusion:** In the treatment of Stage III and IV NSCLC, camrelizumab in combination with chemotherapy demonstrates superior efficacy over chemotherapy alone.

Keywords

Camrelizumab, Non-Small Cell Lung Cancer, Chemotherapy, Randomized Controlled Trials

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

近些年,肺癌成为常见的恶性肿瘤,约占所有癌症死亡人数的四分之一,肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。其中,80%~85%的病例是 NSCLC,大部分 NSCLC 患者在 III、IV 期出现症状[1]。化疗对 NSCLC 的治疗已经达到了最大的效果,且大部分人对于副作用不能耐受,所以需要寻找新的方法来探索出路。近年来,免疫治疗逐渐成为肿瘤领域研究热点,解除免疫逃逸也成为改善肿瘤预后的新思路[2]。免疫抑制性分子程序性死亡受体 1/程序性死亡配体 1 (programmed cell death-1/programmed cell

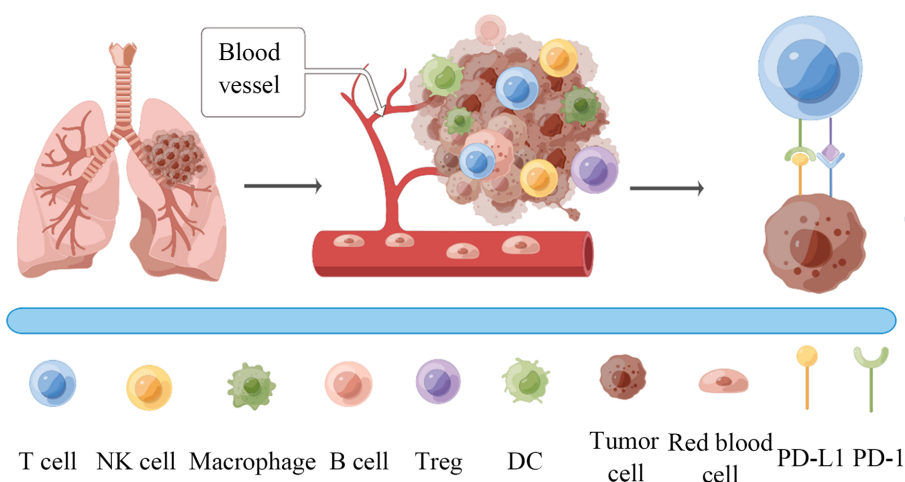


Figure 1. Mechanism of PD-1/PD-L1 interaction in the tumor immune microenvironment

图 1. PD-1/PD-L1 在肿瘤免疫微环境中的作用机制

death-L1, PD-1/PD-L1)通路是肿瘤免疫逃逸的主要机制之一, PD-1 被激活后可抑制机体免疫应答敏感性, 导致肿瘤发生免疫逃逸(图 1), 故阻断该通路作为新型肿瘤治疗方式具有可行性[1]。卡瑞利珠单抗是经我国药品监督管理局批准上市的单克隆抗体药物之一, 其是一款具有治疗功能的免疫检查点抑制剂, 是一种人源化免疫球蛋白 G4 型单克隆抗体[3]。多项研究表明卡瑞利珠单抗联合化疗可提高 III、IV 期 NSCLC 患者的客观缓解率[1] [3] [4] [5] [6], 由于每个临床试验病例数相对较少, 研究对象分布不一, 需要对多个临床实验进行系统的 Meta 分析。本文利用 Meta 分析的方法对卡瑞利珠单抗联合化疗治疗 III、IV 期 NSCLC 的临床疗效进行全面评价, 以期为本病的治疗提供相关依据。

2 资料与方法

2.1. 研究对象

2.1.1. 研究类型

本研究基于以往卡瑞利珠单抗联合化疗治疗 III/IV 期 NSCLC 的临床随机对照试验(RCT)的数据进行的 meta 分析。

2.1.2. 入选标准

① 年龄大于或等于 18 岁; ② 由细胞学或病理学确诊的 III、IV 期 NSCLC; ③ 未使用过免疫检查点抑制剂。入选患者需同时满足以上 3 点。

2.1.3. 排除标准

① 非随机对照试验或临床 I、II 期实验; ② 数据不足; ③ 重复发表的文献; ④ 对免疫检查点抑制剂不耐受; ⑤ 对化疗药物不耐受; ⑥ 合并其他恶性肿瘤或活动性疾病等。

2.1.4. 干预措施

应用卡瑞利珠单抗 + 化疗药物、化疗药物进行治疗。

2.1.5. 结局指标

药物治疗的疗效使用客观反应率(ORR)和无进展生存期 PFS 反映, 其中客观缓解率(ORR) = (CR 例数 + PR 例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

2.2. 检索策略

计算机检索 CNKI、万方、中国生物医学服务系统、Pubmed。中文数据库检索词包含卡瑞利珠单抗、化疗、III 和 IV 期非小细胞肺癌。英文数据库检索词包括 NSCLC、non-small cell lung cancer。检索到的研究被视为潜在来源, 并进行人工审查, 同时追溯纳入文献的参考文献及手工检索相关灰色文献, 以补充获取相关文献。由 2 位评价员独立筛选文献、提取资料并交叉核对, 如遇分歧, 则咨询第三方协助判断, 缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。文献筛选时: ① 用文献管理软件将初检文献归类、整理, 排除重复文献; ② 阅读每篇研究的题目和摘要, 排除明显不符合纳入标准的不相关研究; ③ 对于任何一篇潜在的相关研究都要求调阅全文分析; ④ 分析、判定重复发表文献; ⑤ 根据纳入、排除标准复核纳入研究, 排除文献原因应详细记录; ⑥ 对于信息报告不全者, 尽量联系原作者补充相关资料; ⑦ 最终确定纳入研究, 进入数据提取阶段。

2.3. 资料提取和质量评价

从试验中提取数据并进行核对。利用 RevMan5.4 软件的 Cochrane 偏倚风险评估工具对随机对照试验进行风险评估。评估标准包括随机序列的产生、分配隐藏、盲法、不完整数据报告、选择性报告研究结

果、其他偏倚共 6 个方面。

2.4. 统计学方法

采用 RevMan5.4 软件进行 Meta 分析,客观缓解率采用 OR 及其 95%置信区间(CI)作为效应分析统计量,无进展生存期采用 MD 及其 95%置信区间(CI)作为效应分析统计量。当 $P < 0.05$ 时差异具有统计学意义。异质性检验采用 χ^2 检验,当 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$ 时,则表示各研究结果间无统计学异质性,采用固定效应模型进行分析;若 $P \leq 0.1$, $I^2 \geq 50\%$ 时,则表示各研究结果间存在统计学异质性,采用随机效应模型进行分析。

3. 实验结果

3.1. 文献筛选

按照检索策略进行检索得到相关文献篇,经过筛选,最终纳入 7 篇英文文献。文献筛选流程及结果见图 2。

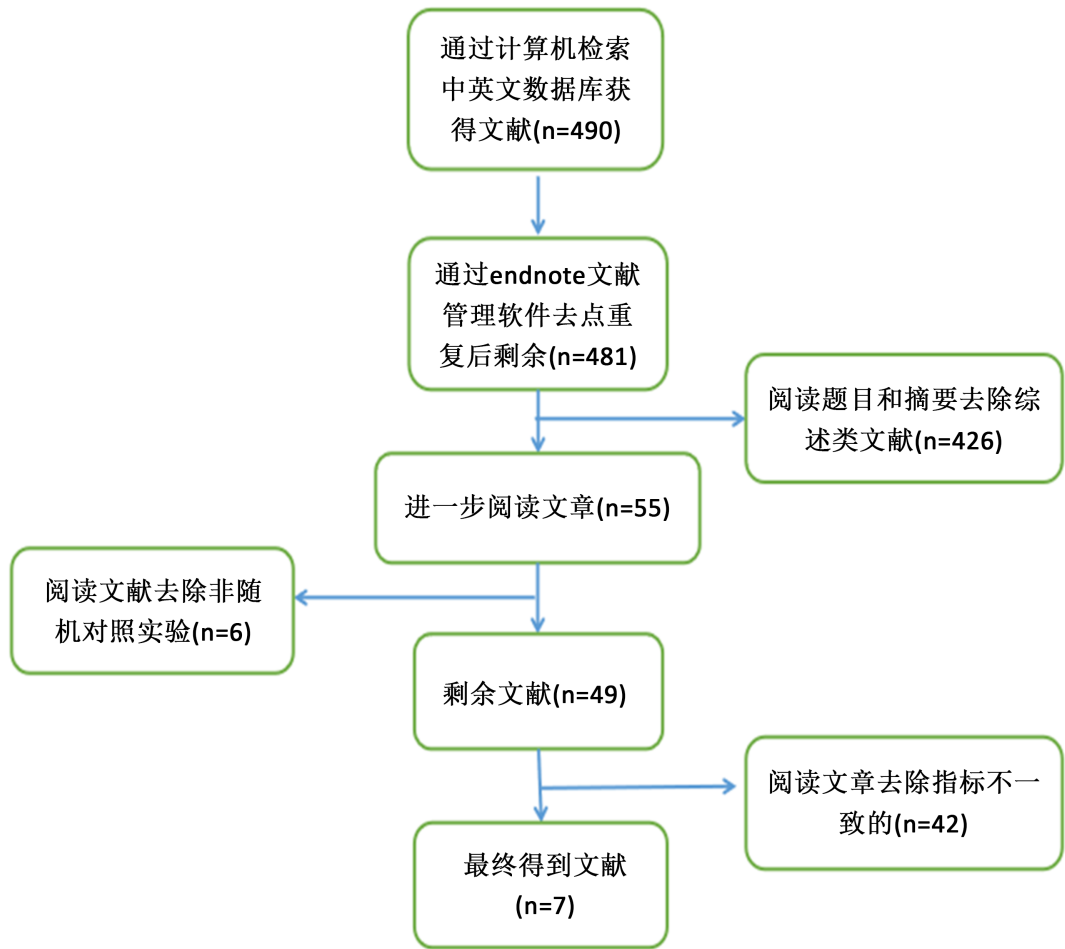


Figure 2. Literature screening process and outcomes

图 2. 文献筛选流程及结果

3.2. 纳入研究的资料特征和质量评价

每项随机对照试验均有第一作者为代号,纳入研究的基本特征见表 1,质量评价见表 2。

Table 1. Basic characteristics of included studies
表 1. 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数 (T/C)	年龄 实验组	年龄 对照组	性别(男/ 女)	干预措施	干预措施	结局 指标
刘艳	31/29	64.57 ± 10.41	65.02 ± 10.68	39/21	紫杉醇 175 mg/m ² 、 长春瑞滨 25 mg/m ² 、 吉西他滨 1000 mg/m ² 联合顺铂 75 mg/m ² 卡瑞利珠单抗 200 mg	紫杉醇 175 mg/m ² 、 长春瑞滨 25 mg/m ² 、 吉西他滨 1000 mg/m ² 联合顺铂 75 mg/m ²	①② ⑥⑦
吕颖	31/32	61.2 ± 8.0	63.5 ± 8.6	32/32 (1 例 退出研究)	盐酸吉西他滨 1.0 g/m ² 、 卡铂 300 mg/m ² 、 放疗以及卡瑞利珠 单抗 200 mg	盐酸吉西他滨 1.0 g/m ² 、 卡铂 300 mg/m ² 、 放疗	①⑦ ⑧
田洁	40/40	未提及			培美曲塞 500 mg/m ² 、 卡铂 5 mg/mL/min、 卡瑞利珠单抗 200 mg	培美曲塞 500 mg/m ² 、 卡铂 5 mg/mL/min	①② ③ ⑥⑦
白悦	34/34	61.15 ± 6.24	59.41 ± 4.77	40/28	白蛋白结合型紫 杉醇 260 mg/m ² 、 顺铂 75 mg/m ² 、 卡瑞利珠单抗 200 mg	白蛋白结合型紫杉醇 260 mg/m ² 、顺铂 75 mg/m ²	①⑥ ⑦
张珊珊	22/22	66.00 ± 7.670	63.55 ± 7.359	31/13	培美曲塞 500 mg/m ² 、 顺铂 75 mg/m ² 、卡瑞利珠 单抗 200 mg	培美曲塞 500 mg/m ² 、 顺铂 75 mg/m ²	①④ ⑤ ⑥⑦
涂建仁	44/44	62.45 ± 6.77	62.82 ± 6.84	54/34	培美曲塞二钠 500 mg/m ² 、 顺铂 75 mg/m ² 适量生理 盐水含叶酸的复合维生素、 卡瑞利珠单抗 200 mg	培美曲塞二钠 500 mg/m ² 、 顺铂 75 mg/m ² 适量生理盐水 含叶酸的复合维生素	③⑥ ⑦
罗冠均	30/30	62.19 ± 5.74	62.46 ± 5.83	37/23	培美曲塞 500 mg/m ² 、 顺铂 80 mg/m ² 、 卡瑞利珠单抗 200 mg	培美曲塞 500 mg/m ² 、 顺铂 80 mg/m ²	③⑤ ⑥⑦

T: 实验组; C: 对照组; ① 近期疗效; ② 远期疗效; ③ OS、RFS; ④ mPFS; ⑤ 血清肿瘤标志物水平; ⑥ 免疫功能; ⑦ 不良反应; ⑧ 生活质量评估。

Table 2. Quality assessment of the included studies' data
表 2. 纳入研究的资料质量评价

纳入研究	随机序列的产生	分配隐藏	盲法	数据缺失	选择性报道结果	其他可能的偏倚
田洁	不清楚	不清楚	未采用	无	无	无
刘艳	随机数字表	不清楚	未采用	无	无	无
张珊珊	随机数字表	不清楚	未采用	无	无	无
白悦	随机数字表	不清楚	未采用	无	无	无
吕颖	随机数字表	不清楚	未采用	有 1 例	无	选择偏倚
涂建仁	随机数字表	不清楚	未采用	无	无	无
罗冠均	不清楚	不清楚	未采用	无	无	无

3.3. Meta 分析结果

3.3.1. 客观缓解率

筛选的 7 项研究，其中有 5 篇[1] [3] [4] [5] [6]报告了患者的客观缓解率，共 315 例患者，研究间不

存在统计学异质性 $P = 0.88$, $I^2 = 0\%$ 所以采用固定效应模型分析。

Meta 分析结果显示, 两组在客观缓解率(ORR)方面, 差异有统计学意义[OR = 3.04, 95%CI (1.90, 4.85)] (图 3)。并且 OR 值大于 1, 提示在治疗 III、IV 期 NSCLC 时, 卡瑞利珠单抗联合化疗组的疗效要优于比单纯化疗组。

Z 检验结果: $P < 0.00001$, 小于 0.05, 结果具有统计学差异, 结果与以上一致。

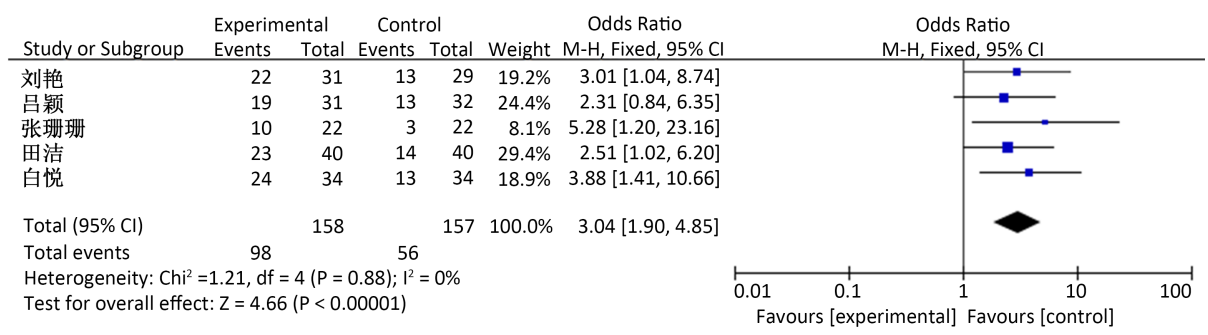


Figure 3. Forest plot comparing objective response rates between the camrelizumab plus chemotherapy group and the chemotherapy alone group

图 3. 卡瑞利珠单抗联合化疗与化疗组客观缓解率比较的森林图

3.3.2. 无进展生存期

筛选的 7 项研究, 其中有 3 篇[3] [7] [8]报告了进展生存期的情况, 总共纳入 228 例患者, 研究间存在统计学异质性 $P = 0.009$, $I^2 = 79\%$ 所以采用随机效应模型分析。

Meta 分析结果显示, 两组在无进展生存期(PFS)方面, 差异有统计学意义[MD = 2.12, 95%CI (1.64, 2.60)] (图 4)。并且 MD 值大于 0, 提示在治疗 III、IV 期 NSCLC 时, 卡瑞利珠单抗联合化疗组的疗效要优于比单纯化疗组。

Z 检验结果: $P < 0.00001$, 小于 0.05, 结果具有统计学差异, 结果与以上一致。

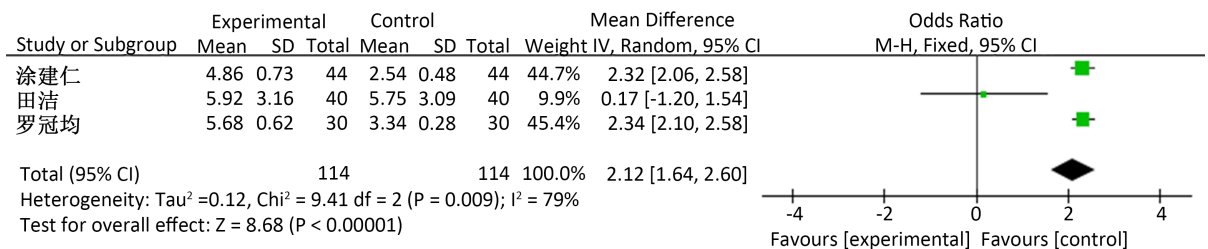


Figure 4. Forest plot comparing progression-free survival between the combination of camrelizumab and chemotherapy group versus the chemotherapy alone group

图 4. 卡瑞利珠单抗联合化疗与化疗组无进展生存期比较的森林图

4. 讨论

癌症, 目前仍是困扰医学界的一大难题, 已成为全球人类健康的重大威胁要素[9]。现今医疗实践中, 针对癌症的常规疗法囊括了外科手术切除、化学药物治疗、放射线疗法以及先进的靶向药物治疗和免疫疗法等多种手段[10]。肺癌是导致癌症相关死亡的主要原因之一, 对于 III、IV 期 NSCLC 患者来说, 主要的治疗方法是化疗, 但化疗的生存效益是有限的, 并且有可能产生严重的不良反应, 因此亟需新的治疗手段, 突破治疗瓶颈。2013 年, 肿瘤免疫治疗被 Science 列为十大科学突破榜首, 在 NSCLC 领域取得了里程碑式进展。免疫检查点抑制剂可激活免疫系统, 增强抗肿瘤活性, 具有药物不良反应少、患者生

活质量高、抗肿瘤活性持久等优点,彻底改变了晚期 NSCLC 患者以化疗模式为主的治疗方式[5]。卡瑞利珠单抗近年来也被我国批准用于包括复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤、食管鳞状细胞癌、肝细胞癌、鼻咽癌、胃癌和 NSCLC 的治疗[11]。程序性死亡配体 1 (PD-L1)的表达在人类癌症中经常被观察到。PD-L1 与其活化 T 细胞上的受体 PD-1 的结合通过对抗 T 细胞活化信号抑制抗肿瘤免疫[12]。基于抗体的 PD-1-PD-L1 抑制剂可在多种晚期癌症患者中诱导持久的肿瘤缓解,因此 PD-L1 在肿瘤细胞和肿瘤微环境中的其他细胞上的表达具有重要的临床意义[13]。卡瑞利珠单抗是一种选择性的人源 IgG4 单克隆抗体[14],可与表达于多种免疫细胞表面的 PD-1 靶向结合,并阻断恶性肿瘤细胞表面的 PD-L1 与活化的巨噬细胞表面的 PD-L2 之间的相互作用,进而重建机体免疫功能监测及杀灭肿瘤细胞的能力,最终发挥抗肿瘤的作用。在药理作用方面,卡瑞利珠单抗具有独特的 PD-1 结合表位,其重链 CDRH2 区域和 PD-1 分子 ASN58 位上 N 糖基化分子有独特的相互作用,且结合面积更为广泛[3]。

在此次 Meta 分析中纳入了卡瑞利珠单抗联合化疗对比单纯化疗的相关研究。我们比较了卡瑞利珠单抗联合化疗对比单纯化疗在 III、IV 期 NSCLC 患者中的客观缓解率、无进展生存期,数据分析证明卡瑞利珠单抗联合化疗组有较好的客观缓解率、无进展生存期。说明卡瑞利珠单抗联合化疗在 III、IV 期 NSCLC 治疗中疗效更好,为 III、IV 期 NSCLC 患者使用卡瑞利珠单抗提供了临床依据。

5. 结论

综上所述,卡瑞利珠单抗联合化疗治疗 III、IV 期 NSCLC 的疗效优于单纯化疗,可以应用于 III、IV 期 NSCLC 的治疗中。但此次 meta 分析样本量不足,所以对于该药的疗效的分析,我们需要在更大的样本数据以及更长时间的临床实践中来验证。

利益冲突

所有作者均声明无利益冲突。

基金项目

甘肃省科技厅国际合作项目(No. 20YF8WA096)。

作者贡献声明

王琳琳:文献查阅、论文撰写;杜昌奇:论文修改;李红玲:研究指导、论文修改、经费支持。

科研诚信声明

论文全文及其内容的任何部分均未在其他地方发表或提交。

参考文献

- [1] 白悦,孙大强,张逊,等. PD-1 抑制剂联合化疗在 III 期非小细胞肺癌术前新辅助治疗中的随机对照研究[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2021, 28(8): 963-971.
- [2] Zhang, W., Kong, X., Ai, B., et al. (2021) Research Progresses in Immunological Checkpoint Inhibitors for Breast Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Oncology*, 11, Article ID: 582664. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.582664>
- [3] 田洁,付文华,张媛,等. 卡瑞利珠单抗联合传统化疗在晚期非鳞非小细胞肺癌中的临床疗效[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(5): 214-216.
- [4] 刘艳,段爱雄,高艳,等. 卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(10): 1169-1172.
- [5] 吕颖,刘靖,盛琛. 卡瑞利珠单抗联合同步放疗在驱动基因阴性非鳞 NSCLC 脑转移患者中的近期疗效及安全性观察[J]. 肿瘤药学, 2021, 11(4): 491-496.

-
- [6] 张珊珊. 卡瑞利珠单抗联合化疗一线治疗 EGFR/ALK 突变阴性非鳞非小细胞肺癌的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2022.
- [7] 涂建仁, 付华珍. 卡瑞利珠单抗联合化疗一线治疗晚期/转移性非鳞状非小细胞肺癌疗效观察[J]. 药品评价, 2020, 17(19): 38-40.
- [8] 罗冠均. 卡瑞利珠单抗联合顺铂 + 培美曲塞方案化疗治疗晚期 NSCLC 的疗效及对血清肿瘤标志物的影响[J]. 江西医药, 2021, 56(7): 1012-1014.
- [9] 李炫宗. B 细胞与非小细胞肺癌免疫治疗疗效的相关性研究[D]: [博士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2023.
- [10] Khan, F.A., Pandupuspitasari, N.S., Chun-Jie, H., *et al.* (2016) CRISPR/Cas9 Therapeutics: A Cure for Cancer and Other Genetic Diseases. *Oncotarget*, **7**, 52541-52552. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9646>
- [11] Markham, A. and Keam, S.J. (2019) Camrelizumab: First Global Approval. *Drugs*, **79**, 1355-1361. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01167-0>
- [12] Jiang, Y., Chen, M., Nie, H., *et al.* (2019) PD-1 and PD-L1 in Cancer Immunotherapy: Clinical Implications and Future Considerations. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **15**, 1111-1122. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1571892>
- [13] Sun, C., Mezzadra, R. and Schumacher, T.N. (2018) Regulation and Function of the PD-L1 Checkpoint. *Immunity*, **48**, 434-452. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.014>
- [14] Xu, B. and Sun, H.-C. (2022) Camrelizumab: An Investigational Agent for Hepatocellular Carcinoma. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **31**, 337-346. <https://doi.org/10.1080/13543784.2022.2022121>